

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide 50 PCH, filmomhulde tabletten 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 33,25 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot bijna witte biconvexe omhulde tablet, met inscriptie "93" aan de ene kant en "220" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vergevorderde prostaatkanker in combinatie met luteïniserende hormoon-vrijgifte hormoon (LHRH) analogen behandeling of een operatieve castratie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen inclusief ouderen: één tablet (50 mg) eenmaal daags.

De behandeling met bicalutamide dient op hetzelfde moment als de behandeling met een LHRH analoog of operatieve castratie te worden gestart.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie kan mogelijk verhoogde accumulatie

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 2

optreden. (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof in dit middel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol of cisapride met bicalutamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De start van de behandeling moet gebeuren onder directe supervisie van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Onderzoeksgegevens suggereren dat de eliminatie langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, wat kan leiden tot een verhoogde accumulatie van bicalutamide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van bicalutamide bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Regelmatig testen van de leverfunctie is nodig vanwege de kans op veranderingen in de lever. Het grotendeel van de veranderingen worden verwacht in de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide.

Er zijn zelden ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen bij het gebruik van bicalutamide en fatale gevallen zijn voorgekomen (zie rubriek 4.8). De behandeling met bicalutamide moet bij ernstige veranderingen gestaakt worden.

Een daling in glucosetolerantie is waargenomen bij mannen die LHRH-remmers kregen toegediend. Dit kan zich uiten als diabetes of verlies van glykemische controle bij mensen met pre-existente diabetes. Er moet daarom overwogen worden om de bloedglucosewaarden te monitoren bij patiënten die bicalutamide in combinatie met LHRH-remmers krijgen toegediend.

Het is aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP3A4) remt, voorzichtigheid is geboden wanneer geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP3A4 tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Androgeen deprivatie therapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of met risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 3

die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan de start met bicalutamide de risico-batenanalyse te evalueren, waaronder de kans op Torsade de pointes.

Antiandrogentherapie kan morfologische veranderingen in spermatozoa veroorzaken. Hoewel het effect van bicalutamide op de morfologie van sperma niet is onderzocht en geen dergelijke veranderingen zijn gemeld bij patiënten die bicalutamide kregen, dienen patiënten en/of hun partners adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na afloop van de behandeling met bicalutamide.

Potentiëring van de werkzaamheid van cumarineanticoagulantia is gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig therapie met bicalutamide ontvingen, wat kan leiden tot een toegenomen protrombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR). Sommige gevallen waren geassocieerd met het risico op een bloeding. Zorgvuldige monitoring van de PT/INR wordt geadviseerd en een dosisaanpassing van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat R-bicalutamide een CYP 3A4-remmer is, met een minder sterk remmend effect op de activiteit van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel klinische onderzoek, waarbij antipyrine werd gebruikt als indicator van de cytochroom P450 (CYP) activiteit, geen aanwijzingen gaf dat er een mogelijke interactie zou zijn met bicalutamide, was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) met wel 80% verhoogd na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke toename relevant kunnen zijn. Om die reden is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van bicalutamide met middelen als ciclosporine en calciumkanaalblockers. Bij deze geneesmiddelen kan een dosisverlaging nodig zijn, vooral als er aanwijzingen zijn van een versterkt

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 31 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

effect of bijwerkingen. Bij ciclosporine is het aanbevolen om de plasmaconcentraties en klinische condities nauwkeurig te monitoren naar aanleiding van de start of het staken van de bicalutamidebehandeling.

Voorzichtigheid is geboden wanneer bicalutamide wordt voorgeschreven met andere geneesmiddelen die geneesmiddeloxidatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie zouden hierdoor de plasmaconcentraties van bicalutamide kunnen stijgen en wat theoretisch kan leiden tot een stijging in bijwerkingen.

In vitro onderzoek geeft aan dat bicalutamide de cumarineanticoagulant warfarine uit zijn eiwitbinding kan verdrijven. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen werkzaamheid van warfarine en andere cumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Het wordt dan ook aanbevolen de PT/INR zorgvuldig te monitoren bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bicalutamide en met cumarineanticoagulantia en een aanpassing van de dosering van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Aangezien androgeen deprivatie behandeling het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van bicalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en dient niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke proefdieren is een omkeerbare vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij mannelijke personen dient rekening gehouden te worden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid. Bicalutamide kan morfologische veranderingen in spermatozoa veroorzaken. Patiënten en/of hun partners dienen adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na behandeling met bicalutamide (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is onwaarschijnlijk dat bicalutamide de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Slaperigheid kan echter soms voorkomen. Patiënten die hier last van hebben moeten

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 31 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

voorzichtig zijn.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, \leq 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoelighedsreacties, angioneurotisch oedeem en urticaria.

Voedings- en stofwisselingsaandoeningen

Vaak: Verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Vaak: Verminderd libido, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Duizeligheid.

Vaak: Slaperigheid.

Hartaandoeningen

Vaak Myocardinfarct⁴ (fatale gevallen zijn gemeld), hartfalen⁴

Niet bekend verlengde QT-tijd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Bloedvataandoeningen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Opvliegers.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Interstitiële longziekte⁵ (fatale gevallen zijn gemeld).

Maagdarmsstelselaandoeningen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Buikpijn, obstipatie, misselijkheid.

Vaak: Dyspepsie, flatulentie.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie¹.

Zeer zelden: Leverfalen (fatale gevallen zijn voorgekomen)².

Huid- en onderhuidaandoeningen (met LHRH analogen)

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 31 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Vaak: Alopecia, hirsutisme/haarhergroei, droge huid, pruritus, uitslag.
Zelden: Fotosensitiviteitsreactie.

Nier- en urinewegaandoeningen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Hematurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Gynecomastie, gevoeligheid van de borsten ³.

Vaak: Erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (met LHRH analogen)

Zeer vaak: Asthenie, oedeem.

Vaak: Pijn op de borst.

Onderzoeken

Vaak: Toename van het gewicht.

- 1 Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard; ze verdwenen of verbeterden bij continuering van de behandeling of na staken ervan.
- 2 Opgenomen als bijwerkingen na evaluatie van postmarketing gegevens. De frequentie is bepaald uit de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van leverfalen uit EPC onderzoeken van een open-label bicalutamide arm van 150 mg.
- 3 Kan verminderd worden door gelijktijdig een castratie uit te voeren.
- 4 Geobserveerd uit farmaco-epidemiologische onderzoeken met LHRH-agonisten en anti-androgenen gebruikt in de behandeling van prostaatkanker. Het lijkt of het risico is gestegen wanneer 50 mg bicalutamide in combinatie wordt gebruikt met een LHRH-agonist. Er was geen waarneembare stijging wanneer 150 mg bicalutamide gebruikt werd als monotherapie om prostaatkanker te behandelen.
- 5 Opgenomen als bijwerkingen na evaluatie van postmarketing gegevens. De frequentie is bepaald uit de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van interstitiële longontsteking uit EPC onderzoeken van een gerandomiseerde behandelperiode van 150 mg.

Verhoogde PT/INR: er zijn meldingen gerapporteerd van cumarine-anticoagulantia die interageren met bicalutamide in postmarketing-surveillance (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 7

melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering bij de mens. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling dient symptomatisch te zijn. Hemodialyse heeft geen effect, omdat bicalutamide sterk proteïnegebonden is en komt onveranderd in de urine voor. Algemene ondersteunende zorg, waaronder het regelmatig monitoren van de vitale functies, is geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiandrogenen, ATC code: L02BB03

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen zonder andere endocriene activiteit. Het bindt zich aan androgeenreceptoren zonder de genexpressie te activeren, en remt hierdoor de stimulering door androgenen. Regressie van prostaatumoren is het resultaat van deze remming. Klinisch gezien, kan bij een deel van de patiënten het stoppen van de behandeling met bicalutamide leiden tot het anti-androgeenonthoudingssyndroom.

Bicalutamide is een racemaat waarvan de anti-androgene werkzaamheid bijna uitsluitend in de (R)-enantiomeer zit.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er zijn geen aanwijzingen voor enig klinisch relevant effect van voeding op de biologische beschikbaarheid

Distributie

Bicalutamide heeft een hoge eiwitbinding (racemisch mengsel 96%, R-enantiomeer >99%) en wordt uitgebreid gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidering): zijn metabolieten worden via de nieren en gal geëlimineerd in ongeveer gelijke verhoudingen.

Biotransformatie

De (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in verhouding tot de (R)-enantiomeer, de laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer een week.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide accumuleert de (R)-enantiomeer in het plasma tot ongeveer het tienvoudige als gevolg van de lange halfwaardetijd

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 8

Bij dagelijkse toediening van 50 mg-doseringen bicalutamide worden 'steady-state' plasmaconcentraties voor de (R)- enantiomeer van ongeveer 9 microgram per ml waargenomen. Bij 'steady state' bestaat 99% van alle circulerende enantiomeren uit de voornamelijk actieve (R)-enantiomeer.

Eliminatie

In een klinische studie was de gemiddelde concentratie R-bicalutamide in sperma van mannen die bicalutamide 150 mg toegediend hadden gekregen 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die mogelijk aan een vrouwelijke partner tijdens de gemeenschap kan worden overgebracht is laag en door extrapolatie komt dit mogelijk overeen met ongeveer 0,3 microgram/kg. Dit is lager dan de concentratie die veranderingen bij het nageslacht van laboratoriumdieren teweeg brengt.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van de (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie de eliminatie van de (R)-enantiomeer uit het plasma langzamer is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een sterkwerkend antiandrogeen. De verwachte farmacologische effecten van antiandrogenen die in dierstudies zijn waargenomen, zijn onder meer: atrofie van de prostaat en zaadblaasjes, goedaardige Leydig-celtumoren (ratten) en bijnierschorshypertrofie. Bicalutamide is een gemengde-functie oxidase-inductor bij dieren. Schildklierhypertrofie en adenoom (rat) en hepatocellulair carcinoom (mannelijke muizen) zijn een gevolg hiervan. Enzyminductie is niet waargenomen bij de mens.

Atrofie van de seminifere tubuli van de testes is een voorspelbaar klasse effect van anti-androgenen en is waargenomen bij alle onderzochte soorten. Herstel van testiculaire atrofie trad op 4 maanden na voltooiing van de dosering in een 6-maanden durende rattenstudie (bij doses van ongeveer 1,5 of 0,6 maal menselijke therapeutische concentraties bij aanbevolen dosis van respectievelijk 50 mg of 150 mg). Geen herstel werd waargenomen 24 weken na afronding van een 12 maanden durende rattenstudie (bij doses van ongeveer 2 of 0,9 maal humane concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van respectievelijk 50 mg of 150 mg).

Na 12 maanden herhaalde dosering bij honden (in doses van ongeveer 7 of 3 maal de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van respectievelijk 50 mg of 150 mg) was de incidentie van testiculaire atrofie hetzelfde bij gedoseerde en controlehonden na een herstelperiode van 6 maanden. In een vruchtbaarheidsonderzoek (bij doses van ongeveer 1,5 of 0,6 keer de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van respectievelijk 50 mg of 150 mg) hadden mannelijke ratten een verhoogde tijd tot succesvolle paring onmiddellijk na 11 weken van toediening; herstel werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 9

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumlaurylsulfaat

Lactosemonohydraat

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat (E572)

Coating:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen, kartonnen doosje.

20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BICALUTAMIDE 50 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 31 mei 2022

Bladzijde : 10

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34467, filmomhulde tabletten 50 mg.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 2007

Datum verlenging van de vergunning: 31 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.5, 4.6 en 5.3: 13 mei 2022

0522.16v.FN